ITEM 163 : HEPATITES VIRALES

HEPATITE A

Virologie

VHA = **virus à ARN**, du genre *Hepatovirus* : cause fréquente d'hépatite aiguë, non directement pathogène (c'est la réaction immunitaire qui entraîne les lésions)
- Habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune ± **épidémies en collectivité**
- Transmission par **voie féco-orale** (eau contaminée surtout), principalement dans les pays en développement
- **Transmission sexuelle** : relations sexuelles entres hommes
- Virémie faible et brève, avec élimination des particules virales dans les selles pendant 10 jours

Hépatite aiguë

- Incubation courte : **2 à 6 semaines**
- **Hépatite aiguë** : le plus souvent asymptomatique et bénigne, parfois symptomatique, forme fulminante exceptionnelle
- Diagnostic : - **IgM anti-VHA** (ELISA) : apparition rapide
  - **IgG anti-VHA** : persistant (immunité à long terme)
- Aucun risque d'infection chronique à VHA
- ➝ **Maladie à déclaration obligatoire +++**

Prévention

= Vaccin vivant inactivé : recommandé aux voyageurs en zone d'endémie, militaires, personnes travaillant sur la chaîne alimentaire, en crèche, en institution, homme ayant des rapports sexuels avec des hommes

HEPATITE B

- **Problème majeur de santé publique dans le monde** : 2 milliards de personnes, 240 millions de porteurs chroniques
- Evolution vers une **cirrhose dans 20 % des cas**, puis vers **l'IHC** et/ou le **cancer hépatique** : 700 000 morts/an

Virologie

- **Virus à ADN** de la famille des *Hepadnavirus* : **gène S** (protéine de l'enveloppe : Ag HBs), **région C** (Ag HBc et HBe), **région P** (ADN polymérase), **gène X** ➝ détection possible de l'ADN viral dans le sérum (marqueur d'activité viral)
- Formation d'un **ADNc circulaire,** quiescent dans les hépatocytes : possible réactivation à distance

Contamination

- **Transmission verticale** (trans-plancentaire ou à l'accouchement) : mode principal en zone de haute endémie (prévalence > 8% : Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne, Chine, Amazonie)
- **Relation sexuelle** (IST)
- **Contact avec du sang** ou **dérivé sanguin** : acte médical, toxicomanie IV ou tatouage/piercing
- **Contact dans famille/collectivité** : partage d'objets de toilettes ou par lésions cutanées

Evolution

- **Hépatite aiguë** : 70% asymptomatique, 30% symptomatique, dont 1% fulminante
- **Guérison spontanée** dans 90 à 95% des cas
- **Infection chronique** (5-10% des cas) : - 70% d'**hépatite chronique** : **cirrhose** (20%), **CHC** (20%, 3-5%/an)
  - 30% de **portage inactif**

Hépatite aiguë

- Incubation longue = **6 semaines à 4 mois**
- ↗ **des symptômes et ↘ du risque de chronicité avec l'âge** : - A la naissance : asymptomatique, 90% de chronicité
  - Avant 5 ans : asymptomatique, 30% de chronicité à 4 ans
  - Après 5 ans : 30-50% symptomatique, 5-10% de chronicité
- **Diagnostic** : contage (IST…), groupe à risque ➝ **sérologie : Ag HBs ± IgM anti-HBc** (primo-infection ou réactivation)
- **Guérison** : **séroconversion HBe** (en 3 mois), puis **séroconversion HBs** (en 6 mois)
- **Hépatite B ancienne** : disparition des **Ac anti-HBe** en 1-2 ans et **anti-HBs** en 10-20 ans ➝ permet de dater l'infection

Diagnostic biologique

Ag HBs	Ac anti-HBc	Ac anti-HBs	Interprétation
-	-	-	- Absence de contact
-	-	+	**- Vaccination**
-	+	+	**- Infection ancienne guérie**
-	+	-	- Infection ancienne guérie > 10-20 ans (disparition des Ac anti-HBs) - Guérison en cours
+	-	-	**- Infection aiguë récente**
+	+	-	**- Infection aiguë ou chronique**
+	+	+	- Séroconversion HBs en cours

- **Ag HBe** et **ADN VHB** : marqueurs d'activité virale, utiles en cas d'infection VHB chronique
➝ **Virus mutant pré-C** (70% des cas en France) = absence d'Ag HBe : sélectionné par l'immunité (Ac anti-HBe +)

Hépatite chronique

= Définition biologique : Ag HBs+ détectable > 6 mois

- **Stades** : - **Tolérance immunitaire** = très forte réplication virale (ADN VHB > 8 log UI/mL) + faible réponse immune : Principalement en cas d'infection du nouveau-né ou dans l'enfance → **aucune indication de traitement**
  - **Clairance immunitaire**= réplication virale modérée + forte réponse immunitaire → **fibrose**
  - **Portage inactif** = faible réplication virale (ADN VHB > 2000 UI/mL) + pas d'activité immunitaire → **guérison ou réactivation** : séroconversion HBe (10%/an) quelques mois/années après l'infection
  - **Disparition spontanée de l'Ag HBs** rare et tardive (1%/an) : séroconversion Ac anti-HBs + → **guérison**

→ Evolution lente, silencieuse, avec découverte fréquente au stade de cirrhose/complication

→ **Tant que l'Ac anti-HBs n'est pas présent : risque de réactivation en cas d'immunodépression (hépatite occulte) +++**

Portage inactif	- Transaminases normales - Séroconversion HBe : Ag HBe -, Ac anti-HBe + - ADN VHB faible < 2000 UI/ml	= Risque de cirrhose faible - Aucun traitement - DD : virus mutant pré-C en rémission transitoire
Hépatite active	**≥ 1 critère** : - Cytolyse hépatique - Ag HBe positif (si virus sauvage) - ADN VHB élevé > 2000 UI/mL	= Progression de l'infection - Cytolyse et réplication variable dans le temps

Sévérité

PBH si cytolyse > N et ADN VHB > 2000 ou suspicion de fibrose : infiltrat inflammatoire portal (lymphocytaire) + nécrose hépatocytaire péri-portale, focale, confluente + **hépatocytes en « verre dépoli »** spécifique du VHB (accumulation d'Ag HBs), **Ag HBs en IHC** → évoluant vers la **fibrose** → puis **cirrhose**

Score Métavir

Activité
- A0 = aucune
- A1 = minime
- A2 = modérée
- A3 = élevée

Fibrose
- F0 = aucune
- F1 = fibrose portale sans septa
- F2 = fibrose portale, rares septa
- F3 = fibrose septale sans cirrhose
- F4 = cirrhose

Tests non invasifs
- **Fibroscan** : mesure de l'élasticité : cirrhose si > 9 kPa et transa N, > 12 kPa si transa > 5N
- **Fibrotest / Fibromètre** : tests sériques

PEC

Complications
- **Cirrhose** : complique 20% des hépatites chroniques
- **Carcinome hépato-cellulaire** /!\ possible même en l'absence de cirrhose +++
- **Périartérite noueuse**
- **Glomérulonéphrite extramembraneuse**
- **Lésions cutanées**

Mesures associées
- Réduire les facteurs aggravants : médicaments, syndrome métabolique, alcool
- ALD, 100%
- **Bilan d'hépatopathie chronique : FOGD (HTP ?), écho abdo / 6 mois**
- **/!\ AFP n'est plus recommandé**

Traitement médical

Indications
- **Transaminases > N** et **ADN VHB > 2000** et/ou **PBH ≥ F2 et/ou A2**
- D'emblée si **transaminases > 2N** et **réplication intense ADN VHB > 20 000**
- **Cirrhose** (quelle que soit la charge virale)
- **Antécédent familial de carcinome hépato-cellulaire**
- Mise sous traitement immunosuppresseur
- **Atteinte extra-hépatique liée au VHB** (périartérite noueuse…)
- Femme enceinte si ADN VHB > 5 log (10^5) au dernier trimestre

Interféron α pégylé

Immunomodulateur : vise à obtenir une réponse virologique prolongée après arrêt du traitement, d'indication rare
- **Injection sous-cutané** 1 fois/semaine pendant 1 an
- CI : cirrhose, virus mutant (inefficace), grossesse
- EI : **asthénie**, **amaigrissement**, **syndrome pseudogrippal**, **dysthyroïdie**, **syndrome dépressif** avec **risque suicidaire**, **cytopénie** (neutroP, thromboP)

Analogue nucléosidique ou nucléotidique

= **Entecavir** (nucléosidique) ou **ténofovir** (nucléotidique) : **virosuppression** stable dans le temps, sans rémission prolongée
- EI : **tubulopathie proximale** (ténofovir), **musculaire** (entécavir)
- Grossesse : ténofovir utilisable, entécavir contre-indiqué

Prévention

Vaccins
- **Nourrissons :** obligatoire, vaccin hexavalents (DTPCoHiHb) avec inj à 2 + 4 + 11 mois, dès la naissance si mère séropositive
- **Enfants** : rattrapage possible en 2 inj séparées de 6 mois
- **Professionnels de santé**
- **Sujet à risque** : toxicomanie IV ou per-nasale, tatouage ou piercing, personne en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs, infection VIH / VHC, hémodialyse chronique, transfusions itératives, structure accueillant des handicapés mentaux, partenaires sexuels multiples, IST récente, voyageur en pays de forte endémie, détenus, candidats à une greffe

Autres
- **Dépistage systématique du portage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes +++**
- **Sérothérapie anti-VHB** (**IgG anti-HBs**) : contage chez un sujet non vacciné (entourage familial, nouveau-né d'une mère porteuse, personne victime d'une inoculation accidentelle)

HEPATITE C

VHC : 20% des hépatites aiguës, 70% des hépatites chroniques, infection chronique chez 3% de la population mondiale

Virologie

Virus enveloppé à ARN simple brin, famille des *Flavivirus* : forte variabilité génomique, 6 génotypes (1, 2, 3, 4 en France)

Contamination

- **Transmission parentérale** +++ : transfusion sanguine < 1992, drogue IV ou sniffée, tatouage, acupuncture, atcd de soins hospitaliers lourds (dialyse, transplantation…), personnes exposées au sang, proche porteur
- **Transmission maternofœtale**
- Transmission exceptionnellement sexuelle (rapport pendant les règles, co-infection VIH/VHC)

Evolution

- **Infection** : chronique dans 80 % des cas vs clairance de l'ARN VHC dans 20 % des cas
- **Cirrhose** : dans 10 à 20% des cas en 20 ans, 50% de survie à 2 ans au stade de cirrhose décompensée
- **Carcinome hépato-cellulaire** : 1-3% / an au stade de cirrhose uniquement

Hépatite aiguë

- **Incubation** : **7 à 8 semaines** en moyenne
- **Asymptomatique** dans la majorité des cas (80%) ou **symptômes non spécifiques** : fatigue, nausées, douleur de l'hypochondre droit, puis ictère, exceptionnellement hépatite aiguë sévère
- **Marqueurs** : - 1er marqueur : **ARN viral** (détectable dès la 1ère semaine de contamination)
  - **Ac anti-VHC** détectables au stade aigu de l'hépatite dès 12 semaines après contage
  - **Pic d'élévation des transaminases** (souvent > 10N) avant l'apparition des symptômes
- **Guérison** (20%) : normalisation des transaminases, ARN viral indétectable, Ac anti-VHC+
- **Chronicité** (80%) = ARN viral détectable avec transaminases normales ou ↗ modérée

Hépatite chronique

= Définition biologique : Ac anti-VHC+ et ARN VHC détectable > 6 mois

- **Asymptomatique** dans la grande majorité des cas, ou **asthénie chronique**
- **Transaminases** : normales ou augmentées, avec fluctuation dans le temps
- **Génotypage du VHC** : si indication de traitement

Sévérité

Tests non invasifs

- **Fibroscan** : mesure de l'élasticité : cirrhose si > 9 kPa et transa N, > 12 kPa si transa > 5N
- **Fibrotest / Fibromètre** : tests sériques

Méthode invasive

= PBH ssi comorbidité (alcoolisme, VHB…) ou de résultat intermédiaire ou non concordant des marqueurs non invasifs : inflammation des canaux biliaires + granulomes épithélioïdes + nodules lymphoïdes dans les espaces portes + stéatose associée
→ **Score Métavir**

Complications

- **Cirrhose,** avec risque de **carcinome hépatocellulaire** (jamais sans cirrhose)
- A tout stade : - **Cryoglobulinémie**
  - Maladie auto-immune : **vascularite, hépatite auto-immune, dysthyroïdie**
  - **Glomérulonéphrite membrano-proliférative type II**
  - Cutanée : **porphyrie cutanée tardive, lichen plan**
  - Risque augmenté de **lymphome non hodgkinien**

TTT

Mesures générales

- Réduire les facteurs aggravants : médicaments, syndrome métabolique, alcool
- ALD, 100%, **maladie à déclaration obligatoire +++**
- **Bilan d'hépatopathie chronique : FOGD (HTP ?), écho abdo / 6 mois**
- **/!\ AFP n'est plus recommandé**
- **Vaccination anti-VHB**

Indications

- Fibrose hépatique significatif : F2, F3 ou F4
- Manifestation extra-hépatique symptomatique (cryoglobulinémie, vascularite, asthénie)
- Avant et après transplantation hépatique
- Personne à risque de transmission : toxicomanie, homosexuel masculin avec pratiques à risque, co-infection VIH, femme en âge de procréer

Ancien traitement

= Interféron α pégylé + ribavirine ± antiviral direct pour le génotype
- Traitement prolongé pendant 6 à 12 mois, 50% de réponse virologique soutenue
- Effets indésirables fréquents et souvent mal tolérés

EI	Interféron	
		Asthénie, **amaigrissement**, **syndrome pseudogrippal**, **dysthyroïdie**, **syndrome dépressif** avec **risque suicidaire**, **cytopénie** (neutroP, thromboP), contre-indiqué pendant la grossesse

				Ribavirine	**- Anémie :** suivi de la NFS 1 fois/mois, possible prescription d'**EPO** - **Tératogène** : contre-indiqué si grossesse, contraception obligatoire
		Nouveau traitement			**= Antiviraux directs** : - **Inhibiteur de NS3** (**protéase**) – prévir : **siméprévir** - **Inhibiteur de NS5A** – asvir : **daclatasvir**, **ledipasvir** - **Inhibiteur de NS5B** (**ARN polymérase**) = **analogue nucléosidique ou nucléotidique** – buvir : **sofosbuvir** - Combinaison de plusieurs **antiviraux directs** ± **ribavirine** - Efficacité et choix variable selon le génotype du VHC, les anciens traitements par antiviraux directs ou la présence d'une cirrhose compensée ou décompensée - Objectif : **réponse virologique soutenue** = ARN VHC indétectable **12 semaines** après le TTT - **Echec thérapeutique** (5%) : échappement pendant le traitement, rechute virologique (dans les 12 semaines) ou réinfection (> 12 semaines) - Coût élevé (20 à 30 000 euros) : chaque indication doit être validée en RCP

HEPATITE D

Virus delta : virus à ARN circulaire simple brin : défectif, dépendant du VHB pour sa multiplication
- Population à risque : toxicomanie IV ou bassin méditerranéen, en Europe de l'Est, en Afrique noire et en Amérique du Sud
- **Recherche systématique d'infection VHD chez les patients VHB+**

Infection

- **Co-infection** (infection simultanée avec le VHB) : ↗ le risque d'hépatite fulminante (5%) et de passage à la chronicité
- **Surinfection** (infection VHD chez un patient VHB chronique) : ↗ le risque de cirrhose
- Marqueurs (systématique si VHB+) : **Ac anti-delta** (diagnostic)**, ARN VHD** (persistance virale)
- TTT : **interféron pégylé** pendant au moins 1 an si réplication virale attestée

➞ Guérison quasi-systématique en cas de co-infection VHB-VHD, rare en cas de surinfection

HEPATITE E

VHE = **virus à ARN** : responsable d'hépatites aiguës épidémiques ou sporadiques
- Transmission par **voie féco-orale** (eau contaminée surtout), principalement dans les pays en voie de développement
- Transmission par **ingestion de viande contaminée** (zoonose) dans les pays industrialisés
- Réservoir : **environnement, homme porteur asymptomatique, animal** (élevage de porcs, sangliers, cervidés…)

Infection

- Incubation : **3 à 8 semaines**
- **Hépatite aiguë** : fréquemment asymptomatique ou paucisymptomatique, sans risque d'hépatite fulminante (sauf chez la femme enceinte, surtout au 3ème trimestre = 20%)
- Diagnostic : - **ARN VHE** = méthode de référence : dans le sérum ou dans les selles
  - **Ac anti-VHE** : IgM (peu sensibles, très spécifiques) et IgG
- **Guérison sans séquelle** en 1 mois
- **Forme chronique** avec **virémie persistante** (exceptionnelle) : uniquement chez le malade immunodéprimé +++